



38, 11202
24
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL GRAL. "IGNACIO ZARAGOZA"
I. S. S. S. T. E.

**"MEDICACION PREANESTESICA
Y SEDACION CON MIDAZOLAM"**

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ANESTESIOLOGO
P R E S E N T A :
DRA. VALERIA ESTELA NAVA VAZQUEZ

ASESORES:

DR. MIGUEL ANGEL ALCALA VALDERRAMA
DR. JOSE LUIS UGALDE NAVARRO



ISSSTE

México, D. F.

FALLA DE ORIGEN

1990



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	PAGS.
INTRODUCCION	1
JUSTIFICACION	3
OBJETIVOS.....	3
MARCO HISTORICO	4
MEDICACION PREANESTESICA	6
BENZODIAZEPINAS	11
MIDAZOLAM	14
Propiedades Químicas	14
Farmacodinamia	17
Farmacocinética	18
Empleos Clínicos	21
Efectos Generales	24
DISENO EXPERIMENTAL	27
Material y Métodos	27
RESULTADOS	30
DISCUSION	45
CONCLUSIONES	47
BIBLIOGRAFIA	49

I N T R O D U C C I O N

Día tras día el médico anesthesiólogo se enfrenta al gran problema de la ansiedad en el paciente que es sometido a procedimientos quirúrgicos ya que ésta, puede alterar el estado fisiológico del mismo.

Y esto no es reciente, ya que observamos que desde el siglo pasado inició la búsqueda de un ansiolítico, describiéndose, a partir de allí, numerosas técnicas para la medición - preanestésica con el afán de encontrar la más adecuada. Realizándose esto con interés especial en los pacientes que son intervenidos bajo procedimientos de Anestesia Regional, ya que ellos en su mayoría, prefieren no ser conscientes de lo que ocurre a su alrededor durante el transoperatorio.

Los informes publicados en la literatura anestésica actual, recomendando nuevas sustancias y técnicas, son abundantes y nos demuestran con claridad que aún no existe un método aceptado universalmente que consiga dominarla.

Por el momento las benzodiazepinas, ocupan un lugar preponderante en el campo de la Anestesiología, en la Medicación Preoperatoria, teniendo como una de sus principales finalidades el abolir o disminuir al máximo la ansiedad en los pacientes próximos a cirugía.

El presente estudio, está dirigido a la aplicación del -
MIDAZOLAM, un derivado benzodiazepínico, el que tal parece -
viene a ofrecernos mayores beneficios en ésta área de la Anes-
tesiología.

J U S T I F I C A C I O N

Ante la introducción en nuestro País de un benzodiazepfínico, MIDAZOLAM, con el cual se tiene nula experiencia en ésta Unidad Hospitalaria, se hizo necesario, el iniciar un estudio, teniendo como:

OBJETIVOS:

1.- Conocer el efecto del MIDAZOLAM, en la medicación -- preanestésica evaluando su comportamiento ansiolítico, sedativo y amnésico en el paciente sometido a Cirugía bajo técnicas de Anestesia Regional.

2.- Valorar los efectos, si los hubiese posteriores a la administración, tanto intramuscular como intravenosa.

3.- Dar a conocer la experiencia obtenida en la Unidad Hospitalaria con el uso del MIDAZOLAM.

MARCO HISTORICO

- 1850.- Lorenzo Bruno, sugirió el empleo de morfina para calmar al paciente antes de anestesiarlo. Claudio Bernard puso en práctica esta idea. Breecher refutó dicho método y sostuvo que los narcóticos no disminuían el metabolismo basal. (1)
- 1900 Los barbitúricos fueron los principales agentes ansiolíticos. A fines de la década de 1950, se descubre el CLORO DIAZEPOXIDO, desarrollada por el grupo de Sternbach en los laboratorios Roche. (1)
- 1956.- Shultz determina los temores que el paciente presenta antes de la cirugía. (2)
- 1961.- Randall y Cols. Aportan los primeros estudios farmacológicos y clínicos con el Diazepam. (4)
- 1964.- Du Cailar y Cols describen su empleo en el preoperatorio. (4)
- 1971.- Vega, publica su primer trabajo sobre el Flunitrazepam
- 1973.- Sternbach, estudia y hace una relación de estructura - actividad de las benzodiazepinas.
- 1976.- Fryer y Welser sintetizan el Midazolam conocido inicialmente como Ro 21 3981. (5). Fragen, Gahl y Galde--well comunicaron sus primeras experiencias clínicas --

con el Midazolam y Reeves, Corssen y Holcomb las confirman (6,7).

1977.- Se realiza la identificación de los receptores benzodiazepínicos por Braestrup, Squires. (8)

1981.- Greenblat estudió la concentración plasmática del Midazolam después de un bolo I.V. por medio de cromatografía plasmática. (9)

1982.- Melvin en San Francisco comprueba las ventajas del Midazolam sobre otras benzodiazepinas y además descubre que el Midazolam puede disminuir el MAC del halotano. (10). Vinick y colaboradores realizan un estudio del Midazolam en la medicación preanestésica. (11)

Este es un aspecto de gran importancia en la práctica de la Anestesiología. La Confederación Latinoamericana de las Sociedades de Anestesiología aprobó la siguiente definición: -- "Premedicación consiste en la administración de droga o drogas, en el período preoperatorio, destinadas a reducir la ansiedad, facilitar la anestesia y minimizar sus complicaciones y/o efectos colaterales. (1)

Los objetivos que busca la medicación preanestésica, son:

- 1.- Reducción del miedo y de la ansiedad
- 2.- Reducir los reflejos autonómicos adversos
- 3.- Amnesia
- 4.- Disminución del metabolismo
- 5.- Disminuir el consumo de agentes anestésicos.

La ansiedad, es una experiencia común en todos los hombres, a mayor o menor medida y casi todos los comportamientos patológicos del hombre, están acompañados por la experiencia y las manifestaciones visibles de la ansiedad, en algunos casos, ésta representa el único elemento observable y entonces, puede considerarse, como una entidad nosográfica, suficientemente individualizada, mientras que en otros casos es sólo -- uno más de los numerosos síntomas representados por el paciente y entra a formar parte de la sintomatología específica de diversos cuadros patológicos. (2)

En la práctica cotidiana de los eventos anestésico-qui--

quirúrgicos, uno de los principales retos con que se enfrenta el anestesiólogo es a el paciente con ansiedad, inquietud, miedo y evocaciones, con excitación psicomotriz. Así pues, la ansiedad preoperatoria, puede ser conceptualizada como un estado emocional que consiste en la esfera aflictiva de un acontecimiento, las más de las veces de las veces desconocido y posiblemente desagradable.

La ansiedad de los pacientes frente a la proximidad del acto anestésico-quirúrgico, está relacionada y condicionada por muchos factores, entre otros, el ambiente hospitalario, la personalidad y las creencias religiosas del paciente, su grado de resignación, frente al acontecimiento, su cultura, su experiencia quirúrgica previa o la de familiares o conocidos.

La ansiedad se manifiesta a través de tres grupos de síntomas usualmente presentes de manera simultánea y son: Trastornos somáticos, trastornos psíquicos y trastornos conductuales.

Temor: Se define como el estado emocional de alerta ante un peligro amenazante, caracterizado por un conocimiento intelectual de éste, y de control cortical, con sensación solamente psicológico.

El miedo es un estado intelectual de la propia ansiedad y por cualquier razón, cuando hay pérdida del contenido inte-

lectual del temor. El temor está relacionado con un riesgo inminente que también por ser desconocido para el paciente, puede de éste visualizarlo como algo exagerado y con mucha distorsión. (2)

Ramsay, intentó determinar la incidencia del temor en el período preoperatorio entrevistando a 382 pacientes 24 horas antes de la intervención quirúrgica. De este total, el 73% admitió que se sentían temerosos por causas distribuidas así:

a) Temor a la anestesia	62%
b) Temor a la cirugía	15%
c) Temor a motivos variados	23% (1)

Shultz, ha clasificado los temores específicos que presenta un paciente antes de la cirugía:

- Objeción a la anestesia
- Que en la anestesia pueda "revelar secretos"
- Que la operación empezará demasiado pronto
- Que pueda despertar durante el acto quirúrgico
- Que quizá no despierte después de la operación. (2)

Con todo lo anterior expuesto, podemos considerar la importancia que reviste la medicación preanestésica para abolir el miedo y la ansiedad.

Inicialmente se sugirió el empleo de narcóticos para me-

dicación, práctica que fue refutada por Breecher, sosteniendo que los narcóticos no disminuyen el metabolismo basal además de los efectos adversos propios de estas drogas.

En un estudio realizado en 1988, en esta Unidad Hospitalaria, se obtuvieron resultados que demostraron la importancia de la visita preoperatoria por el anesthesiólogo, la cual observó que disminuye en forma significativa los niveles de ansiedad y de temor en el paciente quirúrgico, ya que la información y conducta que el anesthesiólogo brinde al paciente, teniendo como resultado, una mejor cooperación, aceptación y tranquilidad del paciente en el procedimiento anestésico-quirúrgico. Sin embargo, no siempre es posible realizar esto y es entonces cuando hay que recurrir a la terapia farmacológica. Los fármacos empleados con esta finalidad son los tranquilizantes, que pueden dividirse en: (1)

Tranquilizantes Mayores

- Neurolépticos: Fenotiazínicos
Butirofenonas

Tranquilizantes Menores

- Benzodiazepinas
- Alcanodioles
- Difenilmetanos

TABLA DE TRANQUILIZANTES MENORES

GRUPO	NOMBRE QUIMICO	NOMBRE COMERCIAL
1.- BENZODIAZEPINAS	CLORODIAZEPOXIDO	LIBRIUM
	DIAZEPAM	VALIUM
	OXAZEPAM	BONARE
	CLORACEPATO	TRANKENE
	MEDAZEPAM	NOBRIUM
	LORAZEPAM	ATIVAN
	ALPRAZOLAM	TAFIL
2.- ALCANDIOLES	MEPROBAMATO	MEPROBERSANTIN
	TRIAZOLAM	HALCION
3.- DIFENILMETANOS	HIDROXICINA	ATARAX

De estos tres grupos, las benzodiazepinas, han adquirido una importancia dominante, los otros dos son escasamente empleados.

BENZODIAZEPINAS

Constituyen un grupo de fármacos usados ampliamente en la práctica de la anestesia. Entre ellas, hay cambios en la estructura química que determinan diferencias importantes en las propiedades físico-químicas, en la actividad farmacológica y en la farmacocinética.

Todas las benzodiazepinas comparten los siguientes efectos: ansiolítico, anticonvulsivante, amnésico, hipnótico y relajante muscular. De acuerdo a su vida media de eliminación, se pueden clasificar de acuerdo con Greenblat, 1981, así: (3)

Prolongada	Intermedia	Corta
Clordiazepóxido	Alprazolam	Midazolam
Desmetildiazepam	Bromazepam	Triazolam
Diazepam	Clonazepam	
Flurazepam	Flunitrazepam	
Medazepam	Lorazepam	
Nitrazepam	Oxazepam	

Diazepam, es el fármaco más utilizado hasta ahora en la medicación preanestésica.

Químicamente se define como el: 7-cloro-1-3 dihidro-1-metil-5-fenil-H-I,4-benzodiazepin-2-ona. Es una base cristalina

incolora, insoluble en agua, con un peso molecular de 284.74, y con un vehículo acuoso con solventes orgánicos como el propilenglicol, alcohol etílico y benzoato de sodio en ácido benzoico. El pH del diazepam es de 6.4 a 6.9 . (4)

Sitios de acción del diazepam.

Sistema Nervioso Central.

Deprime el sistema límbico, disminuye la agresividad y la actividad conservándose la calma y el estado de alerta. Induce un estado de tranquilidad por acción específica en la amígdala, parte del sistema límbico que es la zona de relevo para la expresión de la emoción. También desaparece la ansiedad y la tensión. Treinta por ciento de las personas que reciben diazepam tienen amnesia retrógrada del período inmediato a su administración. Los estudios del dolor en el hombre muestran sólo una acción analgésica mínima y transitoria, para posteriormente aumentar la sensibilidad al dolor somático.

En el Aparato Cardiovascular: a dosis de 0.6 a 0.8 mg por kg, disminuye la presión sistólica hasta 20mmHg en el 5% de los pacientes.

Aparato Respiratorio: A dosis clínicas causa un grado moderado de depresión respiratorio. Observada más en pacientes seniles.

Paso por la barrera placentaria: Atraviesa rápidamente la placenta, equilibrándose los niveles de la sangre de la ma

dre y del cordón umbilical, en término de minutos.

Por depresión de las vías polisinápticas de la médula espinal causa relajación muscular.

Toxicidad: La dosis letal del diazepam es de 27.5 a 30 - mg por kg de peso corporal.

Empleo Clínico en la Medicación Preanestésica.

La dosis habitual del diazepam en la medicación preanestésica es de 0.16 a 0.32 mg por kg de peso, administrado por vía intramuscular o intravenosa. El efecto ansiolítico del diazepam aparece cuando se inyectan 5 mg por vía intravenosa persistiendo por 30 minutos. Inyectado por vía intravenosa, a dosis mayores, este efecto se mantiene por tiempo más prolongado. Inyectado por vía intravenosa a una dosis de 10mg -- produce amnesia anterógrada más intensa. Y la duración de este efecto no excede los 30 minutos. La vía de administración que se recomienda es la oral y la intravenosa. (1,4)

M I D A Z O L A M

El Midazolam es un derivado imidazobenzodiazepínico, el cual es utilizado en diversas formas dentro de la Anestesiología. La estructura química del compuesto, le confiere un número de propiedades físico-químicas que la hacen diferente de otras benzodiazepinas en relación a sus características farmacológicas y farmacocinéticas. (13)

PROPIEDADES QUIMICAS.

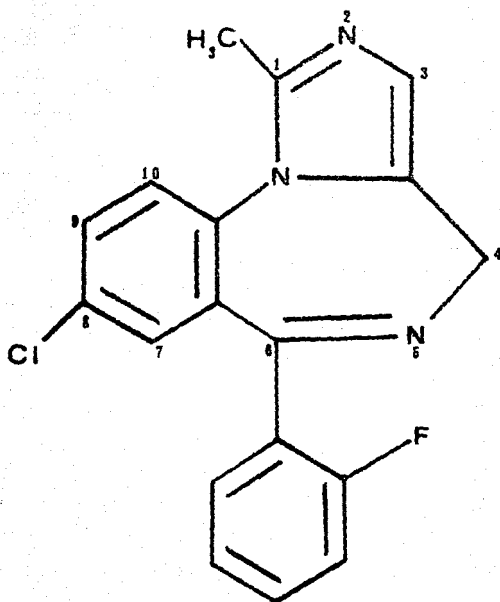
Posee un anillo imidazol fusionado el cual, lo hace diferente de las benzodiazepinas clásicas, dándole propiedades básicas como estabilidad en solución acuosa y un rápido metabolismo.

Corresponde al 8-cloro-6-2-fluorofenil-imetil-4H-imidazol (1.5-a)(1-4) benzodiazepina.

El PK del Midazolam es de 6.15, permitiendo así la preparación de sales solubles en agua. La preparación parenteral usada en la práctica clínica tiene un pH de 3.5, en este medio el Midazolam es hidrosoluble, siendo bien tolerado a su administración intramuscular o intravenosa, causando mínima irritación local después de ser administrado. (5,13). A pH fisiológico, se vuelve altamente lipofílico, convirtiéndose en una benzodiazepina liposoluble. Es compatible con dextrosa 5% solución salina y Ringer lactado, también puede ser mezclado en la misma jeringa de sales ácidas de otras drogas (p.ej. es

copolamina, atropina y morfina). Similar a las otras benzodiazepinas, su unión a las proteínas es alta, un 96.7% y es independiente de la dosis y de la concentración plasmática. En relación al diazepam es de 1.5-2 veces más potente. (5)

MIDAZOLAM



FARMACODINAMIA Y MECANISMOS DE ACCION.

En cuanto a su efecto ansiolítico, tal parece que los -- cuerpos mamilares son el sitio de acción. Presumiblemente, el Midazolam al igual que otras benzodiazepinas, actúa incrementando los niveles de glicina (neurotransmisor inhibitorio). - La afinidad de las benzodiazepinas por los receptores de glicina en el cerebro, están en relación con la potencia ansiolítica. (15)

El efecto hipnótico del Midazolam, probablemente se debe a la acumulación del Acido Gama Amino Butírico y a la ocupación de receptores benzodiazepínicos los cuales, se localizan en gran parte en la corteza cerebral y en orden descendente - en: hipotálamo, cerebelo, hipocampo, cuerpo estriado, médula oblongada y médula espinal con una afinidad por estos receptores dos veces mayor en relación al Diazepam. (17)

La hipótesis mejor aceptada en cuanto al efecto hipnótico, es la de existencia de receptores benzodiazepínicos y receptores GABA, unidos a un canal ionóforo común. La ocupación de ambos receptores produce una hiperpolarización de la membrana con inhibición neuronal. Así el Midazolam interfiere -- con la recaptación del GABA, provocando su acumulación en las sinapsis neuronales. (14,17,18)

En cuanto su actividad anticonvulsivante es posible que se deba a la acción del GABA sobre circuitos motores del cere

bro. Su efecto músculo relajante es mediado por receptores de glicina en la médula espinal. El sitio y mecanismo de acción de la amnesia anterógrada no es bien conocido. (16)

FARMACOCINETICA.

La alta liposolubilidad del Midazolam a pH fisiológico, es el responsable de su rápido inicio de acción después de la administración intravenosa. Entra rápidamente a la circulación cerebral, alcanzando rápidamente un equilibrio entre plasma y el flujo cerebroespinal.

La liposolubilidad del Midazolam en unión a su alto aclaramiento y una tasa rápida de eliminación, son los responsables, de la corta duración de su actividad. Después de la administración intravenosa del Midazolam, su desaparición plasmática se efectúa en dos fases: una inicial rápida, que se debe principalmente a la distribución de la droga mientras que, la fase final lenta, es atribuida a la biotransformación. En individuos sanos, el volumen de distribución del Midazolam es generalmente de 1-2.5 l/kg. Una vez que se alcanza el equilibrio de distribución, la eliminación del Midazolam es rápida con una vida media aproximada de 1-4Hrs. El aclaramiento total del Midazolam es de un 50% del flujo sanguíneo hepático. Así el Midazolam es una benzodiazepina ampliamente distribuida y con un rápido aclaramiento. (5,19,23)

Después de la administración oral del Midazolam, la ab--

sorción por el tracto gastrointestinal es muy rápido, el pico de las concentraciones plasmáticas se alcanzan una hora después de la ingestión. En promedio, sólo el 40-50% de la dosis oral administrada alcanza la circulación sistémica en su forma no metabolizada, en consecuencia, la dosis del Midazolam debe de ser aproximadamente el doble de la dosis intravenosa para lograr efectos clínicos comparables. (20)

La vida media de eliminación del Midazolam oral es idéntica a la observada después de la administración intravenosa, lo cual indica, que la tasa de eliminación es independiente de la vía de administración. Administrado en grandes dosis, el Midazolam atraviesa la barrera placentaria y la distribución y eliminación materno-fetal son similares. (5)

En cuanto a las diferencias farmacocinéticas entre el Midazolam y el diazepam, se observa que la vida media de distribución del Midazolam es una y media la del diazepam y la vida media de eliminación es cerca de diez veces mayor. (13)

En resumen, la farmacocinética del Midazolam, lo señala como un compuesto de vida corta en relación a la relativamente larga del diazepam.

FACTORES QUE ALTERAN LA FARMACOCINETICA:

EDAD: La vida media de eliminación, está incrementada - - (4.3 Hrs.), lo que está asociado con aumento en el volumen de

distribución. (21)

SEXO: Los pacientes del sexo masculino parecen ser más sensibles, con un mayor volumen de distribución en la mujer. (5)

OBESIDAD: Existe una significativa prolongación de la vida media; debido a su alta distribución en el tejido adiposo periférico. (5)

INSUFICIENCIA RENAL: Vinik y colaboradores encontraron que el aclaramiento, el volumen de distribución y la vida media de eliminación, está incrementada en 1.5-2 en pacientes con enfermedad renal (valores de creatinina mayores de 5 mg./día). Se encuentra alterada la unión a proteínas disminuye -- (88.5%). Siendo los pacientes más susceptibles a los efectos sedativos e hipnóticos del Midazolam, con la necesidad de disminuir las dosis, ajustándolas a la respuesta del paciente. (11)

BIOTRANSFORMACION.

El metabolismo del Midazolam involucra una hidroxilación por el mecanismo microsomal hepático. El anillo imidazol, es oxidado rápidamente por el hígado con mayor velocidad que el grupo metileno del anillo diazepínico de las otras benzodiazepinas. El principal metabolito es el 1-hidroximidazolam (alfa hidrozamidazolam); en menor proporción son el 4-hidroximidazolam y el alfa-4-hidroximidazolam. Estos metabolitos son -

excretados por la orina en forma de glucorónidos conjugados y una cantidad muy pequeña es excretada en forma intacta. Estos metabolitos poseen escasa actividad farmacológica. (5, 19)

EMPLEO CLINICO.

A) MEDICACION PREANESTESICA.

Administrado por vía intravenosa a dosis de 5 mg, su efecto ansiolítico aparece a los 5 minutos de ser aplicado.

Por vía intramuscular, no produce significativo dolor o irritación local. Administrado en esta forma 30 minutos antes de la inducción, produce mayor disminución de la ansiedad preoperatoria en relación al diazepam. En ese lapso, en igual forma se presenta el efecto amnésico. Utilizado a dosis de 0.07-0.08 mg/Kg es superior a la hidroxicina 1.0-1.5 mg/kg. El pico máximo del efecto aparece 30 - 45 minutos después de la administración. Después de la primera hora, la diferencia en el efecto de ambas drogas desaparece. La administración simultánea de escopolamina con Midazolam potencia el efecto amnésico y ansiolítico. (22,5)

Los pacientes así medicados previamente, requerirán menor dosis de tiopental para la inducción.

B) INDUCCION DE LA ANESTESIA.

En comparación con el tiopental, el tiempo de acción del Midazolam es mayor, siendo, en consecuencia, una inducción -

más lenta. La pérdida de los reflejos oculares, es de 50-100% más rápida con el tiopental, con la diferencia que el Midazolam causa una menor depresión respiratoria y una amnesia más prolongada. La dosis del Midazolam para la inducción es mayor en pacientes sin medicación preanestésica. Su administración simultánea con opiáceos, reduce las variaciones en la respuesta del Midazolam, así como la dosis requerida. También se ha observado una relación entre el estado físico del ASA y la dosis del Midazolam, con evidencia de que los pacientes ASA III-IV requieren menor dosis. La dosis necesaria para la inducción es directamente proporcional al tiempo necesario para la inducción (5,23)

C) MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA.

Es un hipnótico-amnésico útil en el mantenimiento de la anestesia general, debe usarse con suplementos tales como Fentanyl, 1.5-2mg/kg y óxido nitroso, proporcionando de esta forma una amnesia postoperatoria satisfactoria y una emersión sin complicaciones. También puede ser usado con anestésicos inhalatorios. A dosis de 0.6 mg/kg el Midazolam reduce el MAC del Halotano (10). Después de utilizarlo en el mantenimiento de la Anestesia, la recuperación es mayor para el Midazolam que para el tiopental. (18)

D) SEDACION INTRAVENOSA.

El Midazolam es un valioso adyuvante intravenoso en la -

anestesia local y regional, ya que la mayoría de los pacientes que son intervenidos con técnicas anestésicas tales como, bloqueo peridural, bloqueo subaracnoideo o de plexo braquial, prefieren no ser concientes de lo que ocurra a su alrededor.

El promedio de la dosis requerida es de 0.1mg/kg. La sedación ocurre sin pérdida de reflejos de las vías aéreas o cambios cardiovasculares importantes. (25)

También es útil en la sedación intravenosa para procedimientos endoscópicos, incluyendo gastroscopía, esofagoscopías etc. A pesar de que no existen estudios específicos, las características del Midazolam sugieren que podrían ser útil en la cardioversión y en la electroshockterapia. (5)

EMPLEO CLINICO Y DOSIS DEL MIDAZOLAM

EFFECTO	DOSIS	VIA
MEDICACION PREANESTESICA	0.07-0.10 mg/kg	I.M
INDUCCION	0.15-0.40 mg/kg	I.V.
MANTENIMIENTO	Atitulación 0.1 mg/kg/Hra.	I.V.
SEDACION	0.05-0.15 mg/kg	I.V.

E) TERAPIA NEUROLOGICA INTENSIVA.

En la experiencia hasta ahora obtenida, se ha probado su utilidad en pacientes en status epilépticos, pacientes con de

lirium tremens. En síntomas de psicosis, el uso intramuscular del Midazolam facilita la terapia, ya que los pacientes se -- tranquilizan rápidamente sin riesgo de depresión respiratoria. También es adecuado en los pacientes a quienes se les realiza tomografía axial computarizada. Las dosis empleadas han sido_ de 0.2-0.3 mg por kilogramo de peso.

EPECTOS GENERALES.

Sistema Nervioso Central.

El Midazolam disminuye el metabolismo y el flujo sanguíneo cerebral ésto sugiere que el Midazolam pueda proteger con tra la hipoxia cerebral y ser útil en pacientes con lesión in tracranéana la protección ofrecida por el Midazolam es superior a la del diazepam pero menor que con el pentobarbital. - (26)

Sistema Respiratorio.

A dosis de 0.1 mg/kg de peso provoca un descenso en el vo lumen corriente, el cual, es compensado por un aumento en la l frecuencia respiratoria, sin cambios en el volumen minuto. No reduce la capacidad funcional residual ni el volumen pulmonar residual. En pacientes con EPOC el efecto depresor respiratorio puede ser mayor y más prolongado que en sujetos normales. La apnea aparece con más frecuencia en sujetos a quienes se - les han administrado Opiáceos. (7,26)

Sistema Cardiovascular.

En sujetos normales, el Midazolam a dosis de 0.15 mg/kg I.V., produce en 15 seg. una reducción estadísticamente significativa del 5% de la presión sistólica y del 10% en la diastólica con incremento del 18% de la frecuencia cardíaca. La resistencia vascular sistémica puede disminuir en 15-33%. A dosis de 0.3 mg/kg I.V., produce cambios hemodinámicos similares a los observados después de la administración de tiopental.

La disminución de la presión sanguínea, activa los barorreceptores, incrementando, en forma simultánea la frecuencia cardíaca y la contractilidad con movilización del flujo esplácnico y otros volúmenes sanguíneos a la circulación central. Después de la intubación, ocurre un aumento significativo en la frecuencia cardíaca y en la presión sanguínea por lo que, se recomienda la administración previa de algún narcótico como el Pentanyl para atenuar la respuesta simpática. (27, 29)

Existe discreta disminución del flujo sanguíneo renal. -

(5)

Efectos Adversos:

La apnea ocurre con una frecuencia variable cuando es usado como inductor.

En estudios realizados a voluntarios sanos, que sólo reciben Midazolam, no se presenta náusea ni vómito. La incidencia de estos síntomas, es similar a la que se presenta con -- otras drogas. La incidencia de tromboflebitis, dolor a la -- aplicación, de acuerdo a cinco estudios realizados es nula, a diferencia de otros dos estudios en que fue de 5%, menor que_ con otras benzodiazepinas.

A su administración intramuscular, el dolor que se presenta es similar que con placebos. (29)

Reversión del Midazolam.

Los efectos del Midazolam pueden ser revertidos por el -- antagonista específico Ro-15-1788 flumacepil, (anexate); y -- por otros no específicos como el glicopirrolato y derivados -- de las matilxantinas. (5)

PRESENTACION:

Caja con 5 ampollitas (3 ml.) de 15 mg.

DISEÑO EXPERIMENTAL

MATERIAL Y METODOS.

El presente estudio se realizó en el Hospital Regional - del I.S.S.S.T.E. "General Ignacio Zaragoza", en el período -- comprendido de Marzo a Diciembre de 1989.

Criterios de Inclusión fueron:

- 1.- Pacientes de ambos sexos
- 2.- Rango de edad de 18-60 años
- 3.- Estado físico según la ASA grado I
- 4.- Cirugía Electiva
- 5.- Cirugía de duración intermedia de cualquier tipo
- 6.- Procedimientos quirúrgicos bajo técnicas de Anestesia regional: Bloqueo Peridural.

Criterios de Exclusión:

- 1.- Pacientes con tratamiento previo con: benzodiazepinas o cualquier otro ansiolítico, anticonvulsivantes, metilxantinas.
- 2.- Pacientes con hepatopatías, alcohólicos, farmacodependientes, toxicómanos.
- 3.- Pacientes Psiquiátricos, obstétricos, obesos.

Criterios de Eliminación:

- 1.- Pacientes medicados con diferente tranquilizante
- 2.- Pacientes con intolerancia al fármaco
- 3.- Analgesia regional ineficaz con cambio de la técnica anestésica.

El día anterior a la cirugía, fueron sometidos a valoración preoperatoria todos los pacientes.

A su ingreso al área de recuperación, fue valorado su estado de ansiedad, a base de un interrogatorio concreto y dirigido, clasificándose en cuatro grupos, de acuerdo al grado de ansiedad: Ausente, leve, moderada y severa. En seguida procedió a administrarse la medicación preoperatoria la cual fue a base de Midazolam por vía intramuscular, a dosis de 0.07 mg - por kg. de peso, treinta minutos antes de ser transferidos a la sala de cirugía, interrogando al paciente acerca de presencia de dolor local a la administración del medicamento, también se administró atropina I.V. a dosis de 0.01 mg/kg. con quince minutos de anticipación.

Con el fin de valorar la amnesia anterógrada, se les mostró en igual forma en el área de recuperación, tres tarjetas con un dibujo representativo cada una.

A su ingreso a quirófano se evaluó nuevamente el grado de ansiedad preoperatoria, además se interrogó acerca de las

tarjetas. Se procedió a realizarse bloqueo peridural L2-L3 - previa administración de 500ml. de solución Hartmann. Ya en decúbito dorsal, se inicia monitoreo de rutina, y se califica la medicación preanestésica de la siguiente forma: Excelente, buena, regular e insuficiente. La amnesia anterógrada obtenida de acuerdo a las tarjetas recordadas se califica; Muy buena, satisfactoria e insuficiente.

A continuación se administró una dosis complementaria de Midazolam, para sedación, manejándola a 0.03 mg por kg de peso, aplicándola por vía intravenosa, con atención a la presencia de flebalgia.

El grado de sedación se obtiene de la observación de los pacientes y según el método de H. Ronald Vinik, éstos se van a clasificar en los siguientes seis grupos: Hiperactivo, despierto en estado de alerta, somnoliento, difícil de despertar y dormido sin respuesta a órdenes. A estas seis categorías se les asignó un valor numérico que va de I (dormido sin respuesta) a VI (hiperactivo).

Asimismo se valoró la presencia de efectos indeseables - tales como depresión respiratoria, náusea y vómito postoperatorio, la presencia de flebitis se observó durante las primeras veinticuatro horas de postoperatorio.

R E S U L T A D O S

De cuarenta pacientes incluidos en el estudio, el 50%, - 20 pacientes correspondieron al sexo masculino y el otro 50% al femenino. Las edades oscilaron de los 20 a los 60 años con un promedio aritmético de 42.05 años. El peso fluctuó de 49 a 73 kg con un promedio aritmético de 62.65 kg.

La valoración de la ansiedad preoperatoria en el área de recuperación nos aportó lo siguiente:

AUSENTE	6 pacientes	15%
LEVE	16 pacientes	40%
MODERADA	18 pacientes	45%

A el 100% de los pacientes se les realizó bloqueo peridural, a nivel de L2-L3.

La valoración de la ansiedad preoperatoria en quirófano fue la siguiente a los 50 ± 10 minutos de la medicación:

AUSENTE	23 pacientes	57.5%
LEVE	16 pacientes	40 %
MODERADA	1 paciente	2.5%

La amnesia anterógrada fue:

MUY BUENA	18 pacientes	42 %
SATISFACTORIA	21 pacientes	52.5%

REGULAR	1 paciente	2.5%
---------	------------	------

Posterior a la administración IV. de Midazolam para dosis complementaria, a los 15 minutos se valoró el grado de sedación con los siguientes resultados de acuerdo al método de H. Ronald Vinik.

GRADO I	1 paciente	2.5%
GRADO II	1 paciente	2.5%
GRADO III	24 pacientes	60.0%
GRADO IV	13 pacientes	32.5%
GRADO V	1 paciente	2.5%
GRADO VI	-----	---

En cuanto a la tolerancia a la administración local

PRESENTARON DOLOR	6 pacientes	15%
NO PRESENTARON DOLOR	34 pacientes	85%

El promedio del tiempo quirúrgico fue de 97.5 minutos y al finalizar el acto quirúrgico los pacientes estaban totalmente reactivos, en estado de alerta, pasando a recuperación con Aldrete de 9.

No se observaron efectos indeseables tales como náuseas, vómito y en las primeras 24 horas de post-operatorio no hubo presencia de flebitis.

El análisis estadístico de los resultados obtenidos, en

este estudio, la "T" de Students, demuestra un valor de "p" -
altamente significativo: "T" de Students = 31

GRUPOS POR EDAD

EDAD	Pacientes	%
20-25	4	10
26-30	3	7.5
31-35	7	17.5
36-40	5	12.5
41-45	5	12.5
46-50	3	7.5
51-55	4	10
56-60	9	22.5
TOTAL	40	100

ANSIEDAD PREOPERATORIA

EDAD	Ausente	Leve	Moderada	Severa
20-25	1	—	3	—
26-30	1	—	2	—
31-35	2	2	3	—
36-40	—	4	1	—
41-45	—	2	3	—
46-50	1	1	1	—
51-55	—	2	2	—
56-60	1	5	3	—
TOTAL	6	16	18	0

**ANSIEDAD POSTERIOR A LA
MEDICACION P.**

35

EDAD	ausente	leve	moderada	severa
20-25	2	2	-	-
26-30	2	1	-	-
31-35	5	1	1	-
36-40	4	1	-	-
41-45	3	2	-	-
46-50	2	1	-	-
51-55	3	1	-	-
56-60	6	3	-	-
TOTAL	27	12	1	-

CALIDAD DE LA PREMEDICACION

EDAD	Excelente	Buena	Regular	Insuficiente
20-25	1	3	-	-
26-30	3	-	-	-
31-35	4	2	1	-
36-40	4	1	-	-
41-45	-	5	-	-
46-50	3	-	-	-
51-55	2	-	-	-
56-60	4	-	-	-
TOTAL	21	18	1	0

GRADO DE SEDACION

EDAD	I	II	III	IV	V	VI
20-25	-	-	3	1	-	-
26-30	-	-	2	1	-	-
31-35	-	-	3	3	1	-
36-40	-	-	4	1	-	-
41-45	-	-	3	2	-	-
46-50	-	-	2	1	-	-
51-55	-	-	2	2	-	-
56-60	1	1	5	2	-	-
TOTAL	1	1	24	13	1	0

AMNESIA ANTEROGRADA

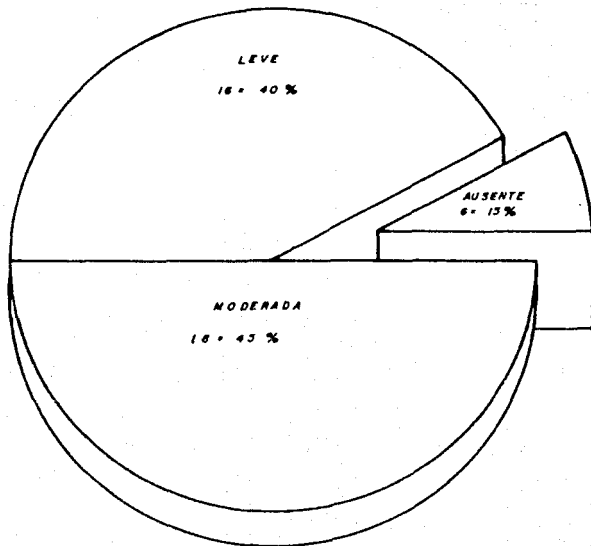
calidad	No pacientes	%
Muy buena	18	45
Satisfactoria	21	52.5
Regular	1	2.5
Total	40	100

TOLERANCIA**LOCAL**

	Pacientes	%
DOLOR	6	15
SIN DOLOR	34	85
TOTAL	40	100

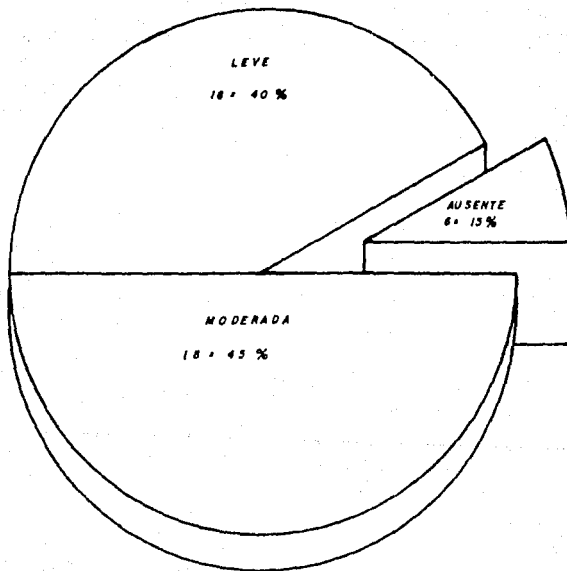
HOSPITAL REGIONAL BRAL. I. ZARAGOZA

Evaluación de la unidad Preoperatoria



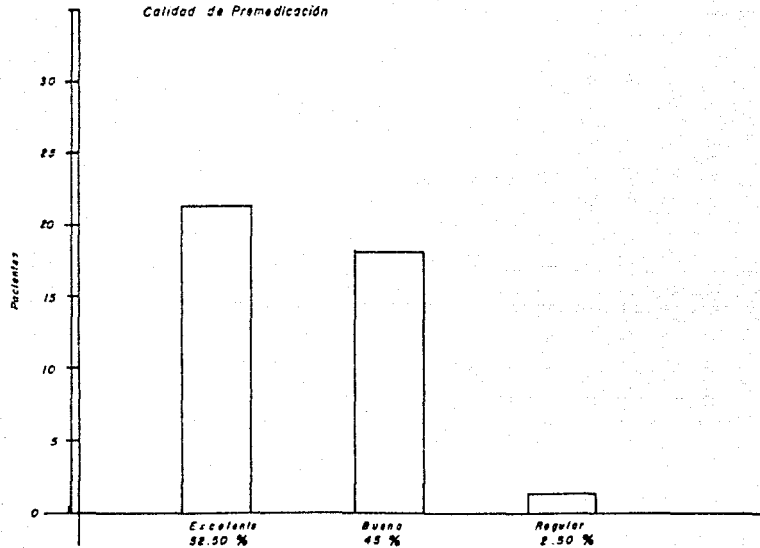
HOSPITAL REGIONAL GRAL. I. ZARAGOZA

Evaluación de la ansiedad Preoperatorio



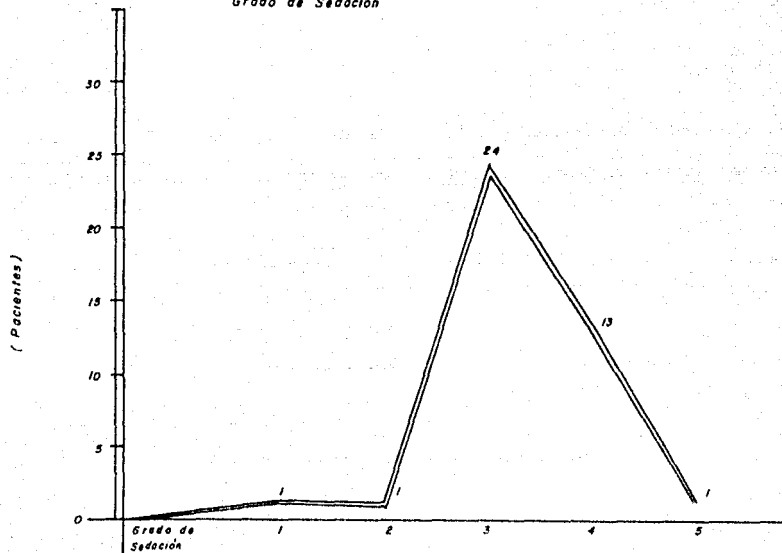
HOSPITAL REGIONAL GRAL I. ZARAGOZA

Calidad de Premedicación



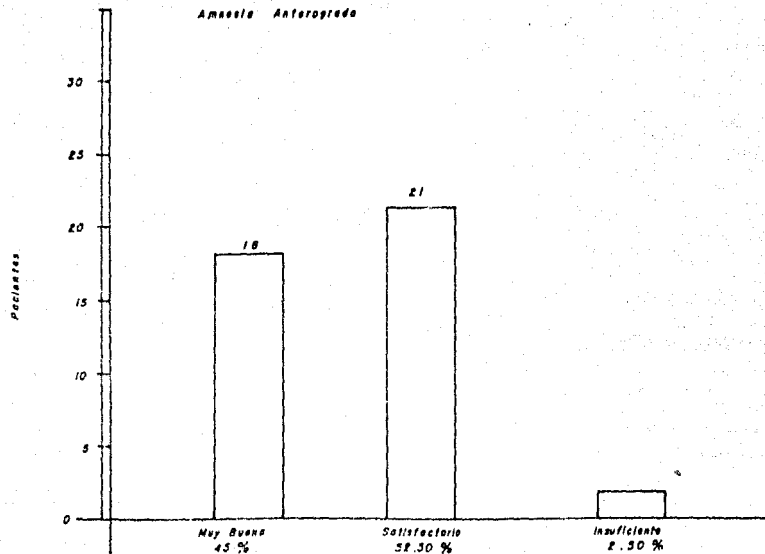
HOSPITAL REGIONAL GRAL. I. ZARAGOZA

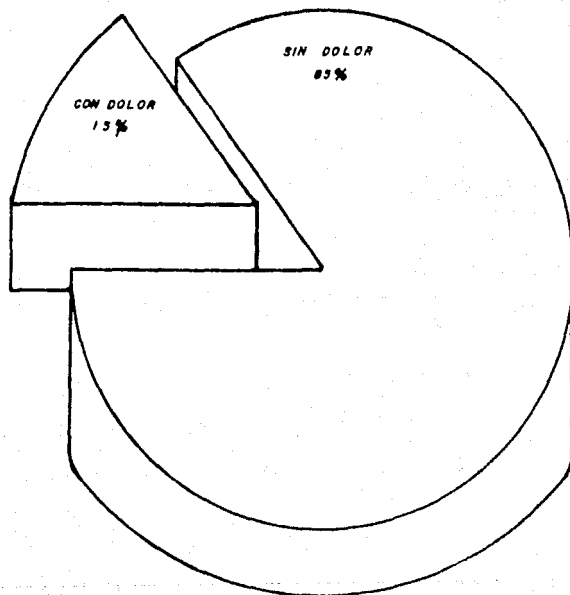
Grado de Sedación



HOSPITAL REGIONAL GRAL. I. ZARAGOZA

Amoala Anterograda





DISCUSION

De acuerdo con los resultados obtenidos, se observa que el 85% de los pacientes, presentan ansiedad preoperatoria, a pesar de que a todos los pacientes se les realizó consulta preoperatoria. Esta respuesta de los pacientes a la realización del acto anestésico-quirúrgico, sin lugar a duda va a estar influenciado en gran parte por el nivel sociocultural del paciente, grado de escolaridad, profesión, etc. En un estudio realizado por Norris y Sheffer, ellos concluyeron que, la visita preoperatoria puede aliviar la ansiedad, debido al temor relacionado con la anestesia o el medio ambiente extraño en que se encuentra el paciente quirúrgico. Estos autores recomendaron el uso de un fármaco sedante durante el período preoperatorio.

En este estudio, el Midazolam, una benzodiazepina de acción corta, fue administrada para medicación preoperatoria, por vía intramuscular, siendo bien tolerado, a los 15 minutos los pacientes refieren sentir sueño "natural" sin síntomas agregados, y a los 30 minutos en que se hace una nueva valoración, observamos el grado en que disminuyó la ansiedad, con gran cooperación de los pacientes para la aplicación del bloqueo peridural. En cuanto a la amnesia anterógrada, se presentó en el 100% de los pacientes, aunque no con los resultados observados en otros estudios, ya que sólo en 18 pacientes, 42% fue muy buena y en 21, 52.5% fue satisfactoria.

La tolerancia a la administración vía intravenosa fue -- muy buena, el dolor se presentó en una mujer y en cinco hom-- bres.

No hubo presencia de efectos indeseables.

Sin embargo, hay que tener presente que el estudio se -- realizó en pacientes sanos, y de la 3a. a la 6a. década de la vi- da y deberá manejarse con precaución en pacientes con patolo- gías agregadas y en ancianos.

CONCLUSIONES

1.- En esta Unidad Hospitalaria, siendo de concentración maneja grandes volúmenes de pacientes, lo cual es el principal problema que no permite la realización de una visita preoperatoria que nos asegure disminución en los niveles de ansiedad y temor.

2.- Lo anterior pudo ser confirmado en el presente estudio, en el cual a pesar de haberse realizado la valoración -- preoperatoria de rutina, se observa que el 85% de los pacientes presenta ansiedad.

3.- El uso de Midazolam a las dosis descritas, disminuyó un 52.5% la ansiedad.

4.- En el presente estudio, MIDAZOLAM, demostró que produce una medicación satisfactoria, sin riesgo de depresión -- respiratoria, en el área de recuperación.

5.- Los pacientes se sienten satisfechos con la forma en que se van tranquilizando, sin sentir mareo.

6.- Es importante señalar el rápido inicio de la acción ansiolítica, el cual a los 15 minutos de administrado es evidente.

7.- A la dosis complementaria administrada, se obtiene -- sedación la cual se puede calificar como excelente.

8.- El grado de amnesia anterógrada obtenido, es adecuado.

9.- La recuperación total al final de la cirugía, nos muestra la acción corta del medicamento.

10.- La tolerancia local a la administración, tanto intramuscular como intravenosa, es muy buena, en comparación con otras benzodiazepinas.

11.- No se presentaron efectos indeseables como son náuseas, vómito, depresión respiratoria.

12.- Finalmente se puede concluir que el Midazolam es un agente, que se acerca en varios parámetros al fármaco ideal para la medicación preanestésica y en base al estudio realizado en ésta Institución lo podemos recomendar para su uso en el preoperatorio inmediato y como complemento para una sedación adecuada en los procedimientos quirúrgicos realizados bajo técnicas de anestesia regional.

BIBLIOGRAFIA

ESTA TESIS HA SIDO
SALIDA DE LA BIBLIOTECA

- 1.- Aldrete, J.A., y Cols. Texto de Anestesiología. Teórico-Práctico. Ed. Salvat. Tomo 1. 1986: 352-362.
- 2.- Cervantes A.J. Evaluación de la Ansiedad y Temor en el Paciente preoperatorio. Tesis de Postgrado. 1988.
- 3.- Breimer D. D. (1979) Pharmacokinetics and Metabolism of Various Benzodiazapines Used as Hypnotics. Br. J. Clin - - Pharmacol 8, 75-135.
- 4.- Goodman, G.A. ; Goodman L.S.; Gilman A. Hipnóticos y Sedantes las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 6a. - Ed. Panamericana Mex. 1983 p. 344-378.
- 5.- Lawrence J. Saidman, Midazolam: Pharmacology and Uses -- Anesthesiology 62; 310-324, 1985.
- 6.- Fragen, R.J., Gahl F., Caldwell, N; Ro 213981 For Induc-- tion of General Anesthesia. ASA Ann. Meeting 1977.
- 7.- Forster, A., Gardaz, J.P. Suter P.M. Comparativa Respira tory Effects of Midazolam, Anesthesiology V51, No. 3, - 1979.
- 8.- Braestrup, C., Albrechtsen P., Squieres, R.F.: High Den- sities of Benzodiazepine Receptors in Human Cortical - - Areas. Nature 269. 702-704 (1977).

- 9.- David, J. Greenblat, M.D. Ann Lockniskar, B.S.: Automatic Chromatography of Gas for Pharmacokinetics Studies of Midazolam. *Anesthesiology*. Vol. 55, 176-79, 1981.
- 10.- Michael A. Melvin M.D. Brynte H. Johnson. Induction of Anesthesia With Midazolam Decreases Halotano MAC in Humans. *Anesthesiology* 57: 238-241, 1982.
- 11.- H. Ronald Vinik, M.D. J.G. Reves; D.J. Greenblatt: The Pharmacokinetics of Midazolam in Chronic Renal Failure Patients. *Anesthesiology*. Vol. 59, 390-94, (1983).
- 12.- Pieri L; Preclinical Pharmacology of Midazolam. *Br. J. Clin Pharmacol* 16; 17s-27s. 1983.
- 13.- M. Gerecke; Chemical structure and Properties of Midazolam Compared With Other Benzodiazepines. *Br. J. Clin. Pharmacol* 1983 16; 11s-16s.
- 14.- Study, RE. Barker JL: Cellular Mechanisms of Benzodiazepine action. *JAMA* 247;2157-2161, 1982.
- 15.- Kataoka T. Shibata K, The Mamillary Body is a Potential Site of Antianxiety Action of Benzodiazepines. *Brain Res* 241: 374-377, 1982.
- 16.- Dundee JW. Wilson DB: Amnesic Action of Midazolam, *Anaesthesia* 35; 459-461, 1980.

- 17.- H. Mohler, P. Schoch, J.G. Richards. Haring. Structure - and Location of a GABA Receptor Complex in the Central - Nervous Sistem Journal of Receptor Research, 7(1-4), 617 628. 1987.
- 18.- Costa E., Guidotti. A., Tofano, G.: Molecular Mechanisms Mediating de Action of Diazepam on GABA Receptors, Br J. Psichiatry 133, 239-248. 1978.
- 19.- Smith MT, Adie MJ. The Pharmacokinetics of Midazolam in_ Man. Eur J. Clinic Pharmacol 19:271-278, 1981.
- 20.- Crevoisier, Ch.; Heizmann. P.: Relationship Between Plas_ ma and Effects of Midazolam After Oral and Intravenous Ad_ ministration. Br. J. of Clin. Pharmacology 16: 51-61, -- 1983.
- 21.- Collier P.S., Kwar P. Gamble J.A.S., Dundee, J.W.: In-- fluence of Age on Pharmacokinetics of Midazolam Brit. J. Clin Pharma Col 13, 602 P (1982).
- 22.- H. Ronald Vinik, MD, J.G., Reves, M.D.: Premedication - With Intramuscular Midazolam: a Prospective Randomized_ Double-Blind Controlled Study. Anesth Analg. 1982, 61, - 933-937.
- 23.- P. Persson, A. Nilsson, P. Itartuig. Tamsen.: Pharmacoki_ netics of Midazolam in IV. Total Anesthesia Br. J. Anes- thesiology 1987, Vol. 59, 548-56.

- 24.- Crawford ME., Carl P., Andersen, R.S.: Comparison Between Midazolam and Thiopentane Based Balanced Anesthesia for Daycase Surgery. Br. J. Anesthesiology 1984, Vol. 56; 65-169.
- 25.- Driessen J.J., Booij LH: Midazolam as Sedative on Regional Anesthesia. Arznein Forsch Drug Res 31; 2245-2247, 1981.
- 26.- J.W. Dundee, N.J. Holliday, K.W. Harper and R.N. Brodgen A Review of its Pharmacological Properties and a Therapeutic use. Drugs 28: 519-543. (1984).
- 27.- Lebowitz, P.W. Ramsey F.M.: Comparative Cardiovascular Effects of Midazolam and Thiopental in Healthy Patients. Anesthesia and Analgesia 61:77 (1982).
- 28.- Reves JG., Kissin I.: Negative Inotropic Effects of Midazolam. Anesthesiology 60; 517-518, 1984.
- 29.- Willy E. Haefely: El mecanismo de Acción de las Benzodiazepinas F. Hoffman Roche y Cía. 1987.
- 30.- Lauve PM., Stoekel H: Clinical Pharmacokinetics of Midazolam International Symposium Darmstade. Oct. 28-29, 1983 Steffens J. Ed. Editiones Roche. Basle 1986.